

PRV

PATENT- OCH REGISTRERINGSVERKET
Patentavdelningen

PCT / SE 2004 / 0 0 0 8 4 8

Intyg Certificate

Härmed intygas att bifogade kopior överensstämmer med de handlingar som ursprungligen ingivits till Patent- och registreringsverket i nedannämnda ansökan.

This is to certify that the annexed is a true copy of the documents as originally filed with the Patent- and Registration Office in connection with the following patent application.



(71) Sökande Mölnlycke Health Care AB, Göteborg SE
Applicant (s)

(21) Patentansökningsnummer 0301676-3
Patent application number

(86) Ingivningsdatum 2003-06-10
Date of filing

REC'D 21 JUN 2004

WIPO PCT

Stockholm, 2004-06-11

För Patent- och registreringsverket
For the Patent- and Registration Office

Marita Öun

Avgift
Fee

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

PATENT- OCH
REGISTRERINGSVERKET
SWEDEN

Postadress/Adress
Box 5055
S-102 42 STOCKHOLM

Telefon/Phone
+46 8 782 25 00
Vx 08-782 25 00

Telex
17978
PATOREG S

Telefax
+46 8 666 02 86
08-666 02 86

ELASTOMERBILDANDE BARRIÄR-PREPARAT**TEKNISKT OMRÅDE**

- 5 Föreliggande uppfinning avser ett preparat för applicering på hud, en metod för att applicera ett skyddsskikt på hud samt en anordning för att förvara och applicera ett sådant preparat.

BAKGRUND TILL UPPFINNINGEN

10

- En av de viktigaste funktionerna som den mänskliga huden har, är att utgöra kroppens barriär mot omvärlden. Huden skyddar mot skadlig påverkan från mikroorganismer, toxiska substanser, värme, kyla, mekanisk skada mm. Huden utgör också ett nödvändigt skydd mot uttorkning. Huden kring sår, särskilt s.k. kroniska sår som tar
- 15 veckor till månader att läka, är oftast i sämre kondition än den övriga huden och får därmed en försämrad barriärfunktion. Detta förhållande kan ha flera orsaker. Vissa sår har sitt huvudsakliga ursprung i underliggande sjukdomar som ger lokalt sämre cirkulation och nutrition vilket försvagar huden och gör den mer lättskadad. Många sår är fuktiga och utsöndrar sekret som ofta läcker ofta ut på huden kring såret och
- 20 varvid fukten orsakar en uppluckring av huden. Sårsekretet innehåller enzymer, mikroorganismer och andra substanser som kan verka skadliga på huden, speciellt på uppluckrad hud. Förband som används på sår är ofta försedda med självhäftande lim. Avsikten med det självhäftande limmet är att det skall fästa mot huden kring såret och fixera förbandet på avsedd plats. En nackdel med självhäftande lim är
- 25 dock att huden kan skadas vid avlägsnande av förbandet och det kan samtidigt uppstå besvärande smärta. Speciellt besvärligt är det när de självhäftande förbanden måste bytas ofta under en längre period. Systemisk eller lokal behandling med cortison, strålning, cellgifter eller andra medicinska preparat kan ytterligare försvaga huden.

Det vanligaste sättet att skydda huden kring sår är att smörja in huden med en skyddande salva, kräm eller pasta. Ibland används vanlig paraffin, t.ex. Vaseline. Andra ofta förekommande preparat, som i engelskt språkbruk ofta kallas för "Barrier creams", är ACO Zinkpasta (ACO hud AB, Upplands Väsby, Sweden), Baza® Protect from Coloplast (Coloplast Corp. Marietta, Georgia, USA), 3M™ Cavilon™ Durable Barrier Cream (3M Health Care, St. Paul, MN, USA), Inotyol (Laboratoires URGO, Dijon, Frankrike) samt Silon (Smith & Nephew AB, Mölndal, Sverige). En "barrier cream" ökar hudens motståndskraft mot vätska och andra skadliga substanser som hamnar på huden. Sårvätskan förhindras av det skyddande salv/kräm/pasta-skiktet att komma i direktkontakt med huden. När man lägger om vätskande sår använder man ofta ett relativt tjockt ca 1 cm brett skikt av en högviskösa salva eller pasta (tex zink-pasta) på huden närmast såret. Utanför denna sträng appliceras ett tunnare skikt av en fuktighetsbevarande skyddande salva eller kräm för att förhindra uttorkning av huden och härigenom förbättra hudens egen barriärfunktion.

Vid användning av salvor/krämer/pastor kring sår har de även en funktion utöver att skydda den täckta huden. Salvan/krämen/pastan förhindrar perifer läckage av sårvätska från såret till huden utanför såret, samtidigt som den skyddar mot passage av vätskor t.ex. urin utifrån in i såret.

I många preparat ingår aktiva komponenter såsom hydrokortison, urea, ZnO eller antimikrobiella substanser som minskar hudirritationen och/eller underlättar hudens läkning. Ibland appliceras salvan eller krämen med en s.k. salvkompress, som är ett mer eller mindre glest textilmaterial som är indränkt i en salva av ovan nämnda typ. Kompressen läggs över sårområdet så att det sträcker sig ut en bit över huden.

I föreliggande ansökan definieras termerna salva, kräm, pasta och högviskösa enligt nedan.

En salva utgörs av en vattenfri salvbass, som består av en blandning av olja och fett och vax, samt eventuella tillsatser av substanser som ger salvan dess specifika egenskaper. Tillsatserna kan t.ex. utgöras av farmaceutiska preparat, örtextrakt, kosmetika, färgämnen, vitaminer, enzymer mm. Salvor innehåller inga eller enbart mycket små tillsatser av vatten.

En kräm är en emulsion av vatten i en salvbass eller salvbass i vatten. Även krämer kan innehålla olika tillsatser av fett- och/eller vattenlösliga ämnen.

10 En pasta är enligt en vanlig definition en salva med mer än 40% fasta substanser.

Salvor, krämer och pastor har en sådan konsistens att de lätt kan strykas ut på huden med fingrar eller hand.

15 Ovannämnda salvor, krämer och pastor har flera nackdelar. De har mycket låg kohe-sion och upplevs därför kladdiga och är ofta svåra att hålla på plats under ett för-band eftersom de ej har någon formstabilitet utan uppför sig som trögflytande vätskor. De kan läcka in i såret, absorberas i sårförbandet eller läcka ut från sårom-rådet och kladda ner kläder mm. Självhäftande förband kan inte fixeras mot hud
20 som är belagd med dessa preparat eftersom vidhäftningen deaktiveras. Därmed får man ofta läckage av sårvätska mellan huden och förbandet. Vid förbandsbyte är det ofta ett tidskrävande moment att torka bort gammal pasta och salva.

En annan metod är att skydda huden genom att applicera en vätska innehållande en fast substans, som är löst eller dispergerad i en flyktig vätska, på huden kring ett sår.
25 Ett exempel på en sådan metod ges av US 5,741,509. Efter applicering på huden av-dunstar den flyktiga substansen och lämnar kvar en skyddande film av den fasta substansen. Vätskan kan appliceras i sprayform eller genom att stryka ut den med t.ex. en bomullstuss. Ett exempel på denna typ av produkt är 3M™ Cavilon™ No
30 Sting Barrier Film (3M Health Care, St. Paul, MN, USA).

5 En nackdel med denna metod är att det är svårt att avlägsna den skyddande filmen från huden, samt att det är svårt att få ett tillräckligt tjockt skikt av det skyddande materialet, varför metoden inte alltid har tillräcklig effekt. Denna produkttyp förhindrar heller inte tillräckligt bra läckage av sårvätska perifert från såret, eller passage av urin mm in i såret utifrån.

10 Hudskyddande salvor/pastor har en viktig funktion även i andra situationer än i samband med vård av hud kring sår. Exempelvis förekommer ömtålig och skadad hud även kring olika typer av stomier och där man låter slangar av olika typ penetrera huden. Vid sådana tillämpningar förekommer ofta läckage av mer eller mindre aggressiva kroppsvätskor och huden utsätts för frekventa byten av självhäftande förband. Här används ofta salvor, men dessa kan vara problematiska att använda då de förhindrar vidhäftning av stomipåsar eller andra artiklar som skulle behöva fixeras.

15

Uppfinningen syftar till att åstadkomma ett preparat, som är lätt att applicera på hud och som åstadkommer ett skyddsskikt på huden som inte uppvisar nackdelarna hos ovannämnda preparat.

20

SAMMANFATTNING AV UPPFINNINGEN

25 Detta syfte uppnås genom ett preparat för applicering på hud (Stratum Corneum), kännetecknat av att det innefattar en silikonkomposition, som är högviskös vid applicering och som efter applicering på hud genom tvärbinding härdar till en mjuk och hudvänlig elastomer, som häftar mot huden.

Med "högviskös" menas i denna patentskrift en vätska, salva, pasta eller kräm vars viskositet ligger mellan 5 - 300 Pa*s vid skjuvhastigheten 10 s⁻¹. Preparat med vis-

kositet över 300 Pa*s fungerar inte i denna applikation då det blir svårt att stryka ut det på huden.

Enligt en föredragen utföringsform har preparatet vid applicering en viskositet av 5-300 Pa*s, företrädesvis 10-120 Pa*s, mer företrädesvis 20-80 Pa*s, och efter härdning en penetration av 2-15 mm, företrädesvis 3-10 mm. Efter härdning på huden har preparatet lämpligen en vidhäftning mot hud av 0,3-3,0 N/25 mm. Härdningstiden efter applicering är 0,5 min-24 tim, företrädesvis 1 min-1 tim, mer företrädesvis 1-5 min.

Silikonkompositionen i preparatet består företrädesvis av ett additionshärdande RTV silikonsystem. Den tvärbindbara substansen i silikonsystemet kan utgöras av polydimetylsiloxan med en del av sina metylgrupper substituerade med vinylgrupper, och den tvärbindningsbildande substansen kan utgöras av dimetylsiloxan med en del av sina metylgrupper substituerade med väte, och kompositionen innehåller en platinabaserad katalysator.

En eller flera hudvårdande substanser kan vara tillsatta silikonkompositionen.

Uppfinningen avser även en metod att anbringa ett skyddsskikt på hud, kännetecknad av att ett preparat innehållande en silikonkomposition, som är högviskös vid applicering och som efter applicering på hud genom tvärbindning härdar till en mjuk och hudvänlig elastomer, som häftar mot huden, appliceras huden, varefter preparatet får härda genom tvärbindning till en mjuk, hudvänlig elastomer, som häftar mot huden.

I en föredragen utföringsform appliceras preparatet med en skiktjocklek av 0.1-5 mm.

En medicinteknisk artikel, såsom en stomipåse, en slang, delar av ett sårförband eller ett bandage, kan anbringas på ovansidan av preparatet, dvs den sida som är vänd från huden, innan preparatet härdat. I en variant anbringas preparatet på den medicintekniska artikeln innan det appliceras på huden samtidigt med artikeln.

5

Preparatet kan med fördel vara utformat så att dess vidhäftning mot den medicintekniska artikeln är större än preparatets vidhäftning mot hud efter härdning, varvid preparatet följer med artikeln vid dess borttagande

10

Preparatet kan appliceras runt ett sår omedelbart utanför sårkanten med en bredd av 2-100 mm.

15

I en fördelaktig tillämpning av metoden kan ett eller flera sårförband appliceras så att förbandet eller förbanden täcker såret samt det område, på vilket preparatet applicerats, varvid förbandet eller förbanden appliceras innan preparatet har härdat. Sårförbandet eller sårförbanden utgöres företrädesvis av vätsketäta förband. Om man använder förbandssystem som består av flera olika skikt är det tillräckligt att ett av skikten är vätsketätt.

20

FIGURFÖRTECKNING

Uppfinningen ska nu beskrivas med hänvisning till bifogade figurer, av vilka;

25

figur 1 schematiskt visar en perspektivvy av ett sår omgivet av ett preparat enligt en föredragen utföringsform av uppfinningen,

figur 2 schematiskt visar en tvärsnittsvy av ett sår omgivet av ett preparat enligt en föredragen utföringsform av uppfinningen i samverkan med ett ovanpåliggande förband, och

figur 3 och 4 schematiskt visar en tvärsnittsvy av ett skyddsskikt enligt uppfinningen, till vilket en stomipåse är fäst.

BESKRIVNING AV UTFÖRINGSFORMER

5

I figur 1 visas schematiskt ett sår 1 på exempelvis en arm 2. Runt såret har ett preparat enligt föreliggande uppfinning anbringats i ett 0,1 –5 mm tjockt skikt 3. Preparatskiktet 3 har en salvliknande konsistens vid appliceringen och preparatet i skiktet 3 innehåller ett silikonsystem som bildar en tvärbunden mjuk och hudvänlig elastomer genom en tvärbindningsreaktion efter att ha strukits ut på huden. Denna tvärbindningsreaktion har en tillräcklig hastighet redan vid den temperatur som preparatet erhåller i kontakt med huden, dvs 20-40°C, och materialet är i praktiken färdighärdat efter 1 minut - 1 dygn. Med i "praktiken färdighärdat" avses här att materialet har nått en hårdhet som motsvarar ett penetrationsvärde som är mindre än 2 mm högre än värdet efter reaktionens slut. Den bildade elastomeren har en avsevärt högre kohesion än i handeln förekommande salvor/krämer/pastor och fäster dessutom på ett hudvänligt sätt mot huden, vilket innebär att huden inte skadas vid borttagande av preparatet.

20

Det vid appliceringen salvliknande preparatskiktet 3 innehåller en silikonkomposition som vid 20-40 °C spontant tvärbinder till en mjuk elastomer. Speciellt lämpliga är RTV silikonsystem som är addtionshärdande och som kan tvärbindas vid rumstemperatur. RTV silikoner kan göras mjuka och följsamma. RTV betyder "room temperature vulcanizing".

25

Exempel på RTV additionshärdande silikonsystem anges i EP 0 300 620 A1 där s.k. "gel-forming compositions" bestående av en alkenyl-substituerad polydiorganosiloxane, en organosiloxan innehållande väteatomer bundna till en del av silikonatomerna samt en platinakatalysator beskrives.

Den kemiska sammansättningen av RTV-silikon beskrivs även i US 6,471,985 B2, som dessutom beskriver ett sårförband tillverkat in-situ.

5 Varianter av dessa material kan optimeras för användning som elastomerbildande läckaetätning på hud enligt denna uppfinning.

Exempel på en kommersiellt tillgänglig RTV silikon är Wacker SilGel 612 från Wacker-Chemie GmbH, München, Tyskland. Detta är ett 2-komponents system. Genom att variera proportionerna mellan de två komponenterna A:B från 1,0:0,7 till 10 1,0:1,3 kan man variera mjukheten på den bildade elastomeren.

Exempel på ytterligare mjuka silikonelastomerer som är vidhäftande mot torr hud är NuSil MED-6340, NuSil MED3-6300, NuSil MED12-6300 från NuSil Technology, Carpinteria, GA, USA och Dow Corning 7-9800 från Dow Corning Corporation, 15 Midland, USA

De kommersiellt tillgängliga RTV silikonerna innehåller ofta även en inhibitor för att minska reaktionshastigheten vid låg temperatur, dvs för att förlänga tiden innan materialet spontant härdar efter tillblandning. I applikationen enligt uppfinningen 20 önskas i vissa fall en snabbare tvärbinding än den som de flesta på marknaden förekommande standardsilikon av additionshärdande RTV-typ med i övrigt lämpliga egenskaper har. I sådana fall kan man använda samma kvalitet men med en lägre inhibitorhalt än standardkvaliteterna, alternativt kan inhibitorn uteslutas. Genom att öka mängden katalysator med 10 gånger eller mer kan man också avsevärt korta 25 härdningstiden. Användning av inhibitor och katalysator för att styra tvärbindningsreaktionen beskrivs i PCT WO/73376 A1.

Preparatet i skiktet 3 kan innefatta en mängd tillsatser för olika ändamål exempelvis paraffin eller ZnO för att styra reologin, paraffin för att minska vidhäftningen mot hud, urea för att minska uttorkningen av huden, anti-inflammatoriska preparat, så- 30

5 som hydrokortison, antimikrobiella preparat, buffrande komponenter för att stödja hudens läkningsprocess, medel för att synliggöra salvan, såsom ZnO, etc. En fördel är om preparatet görs tixotropt genom tillsatser, då ett tixotropt material är mindre visköst medan det stryks ut på huden, men får en högre viskositet och rinner mindre när det väl har kommit på plats och man slutar att bearbeta preparatet. Tixotropiciteten kan ökas genom tillsats av silica och andra fyllmedel. Det finns även kända metoder att öka tixotropiciteten genom tillsats av silikonbaserade substanser.

10 Viskositeten hos preparatet vid applicering bör vara 5-300 Pa*s, företrädesvis 10-120 Pa*s, mer företrädesvis 20-80 Pa*s och tiden tills salvan är i praktiken färdig-härdad bör vara 0,5 min- 24 tim, hellre 1 min-1 tim, helst 1-5 min.

15 Efter härdning bör salvan ha en penetration (mjukhet) av 2-15 mm, företrädesvis 3-10 mm, en vidhäftning mot hud efter att ha härdat mot en teflonplatta, som är mindre än 2,0 N/25 mm, företrädesvis mindre än 1,0 N/25 mm, mer företrädesvis mindre än 0,7 N/25 mm, en vidhäftning mot hud efter härdning på hud av 0,3-3,0 N/25 mm och ett hudskadeindex Hx, som är mindre än 0,1, företrädesvis mindre än 0,05.

20 Det påpekas att ovan angivna vidhäftningsvärden avser en salva som appliceras på torr och ren hud.

25 Tvärbindningsreaktionen ger en möjlighet att på ett effektivt sätt fixera andra förband över ett sårområde med hjälp av preparatet, samt möjlighet att kunna avlägsna preparatet i ett stycke. I figur 2 visas schematiskt en sådan tillämpning, vid vilken ett förband 4 anbringats över såret 1 och fästs till preparatskiktet 3. Förbandet 4 innefattar en sårdyna 5 av ett absorberande material, ett perforerat skikt 6 av ett mjukt hydrofobt silikonadhesiv, som inte fastnar i sårytan, samt ett yttre, vätsketätt skikt 7 av t.ex. plastmaterial. Genom att preparatskiktet 3 har en salvliknande konsistens med en viskositet mellan 5-300 Pa*s vid appliceringen på huden runt såret kommer det att flyta in i alla ojämnheter hos huden. Preparatskiktet 3 kommer således att

30

5 vara i nära adhesiv kontakt med alla delar av huden runt sårområdet och därigenom säkert förhindra att vätska kan passera mellan skiktet 3 och huden. Förbandet 4 appliceras företrädesvis med sitt ytterparti övertäckande skiktet 3 innan skiktet 3 härdat till en elastomer. Därigenom säkerställs en nära adhesiv kontakt mellan under-
10 sidan av det perforerade skiktet 6 och översidan av skiktet 3. Vidare hindrar det yttre skiktet 7 hos förbandet 4 uppsuget exudat från att läcka ut ur absorptionskroppen. Genom en sådan utformning blir sårbädden omgiven av en vätsketät barriär på alla sidor. Det är viktigt skiktet 3 appliceras så att sårytan hålls fri från preparatet i skiktet 3 för att inte förhindra en absorption av exsudat i ett ovanpå liggande förband.

Exempel på förband försedda med mjuka perforerade skikt av silikonadhesiv är Mepilex, Mepilex Border, Mepilex Transfer och Mepitel från Mölnlycke Health Care AB, Göteborg, Sverige.

15 Andra typer av förband än förbandet 4 kan naturligtvis samverka med preparatet, som skiktet 3 är uppbyggt av t.ex. traditionella absorberande förband med en yta som består av en perforerad plastfilm, ett nonwoven eller ett textilmaterial, t.ex. förband av typen Alldress, Mepore och Mesorb från Mölnlycke Health Care AB, Göteborg, Sverige eller Melolin från Smith & Nephew wound Managment Ltd, Hull,
20 Storbritannien.

Preparatet appliceras på huden och den medicintekniska artikel som man avser fixera placeras i önskad position medan preparatet fortfarande är en högviskös vätska. Därefter låter man preparatet tvärbindas. Det kan vara lämpligt att välja material och ytstruktur hos artikeln som skall fixeras så att preparatets vidhäftning mot artikeln är
25 högre än mot hud efter tvärbindningsreaktionen. I princip gäller att ju grövre och ruggigare ytstruktur och högre kontaktyta ett material har desto större blir vidhäftningen mot preparatet. Högst vidhäftning fås när man använder ett ytmateriel på artikeln där preparatet har möjlighet att bilda bryggor och nätverk som omsluter delar
30 av ytmaterialet. Exempel på sådana material är textilmaterial, fibertyg (s.k. nonwo-

ven) och skum med öppna porer. När preparatet läggs på dessa ytor kan det tränga in i materialet och omsluta fibrer eller cellväggar i skummet så att man efter härdningen får en mekanisk förankring genom ett s.k. interpenetrerande nätverk. Man måste även ta hänsyn till eventuella substanser som fungerar som katalysatorhämmare och som kan finnas i medicinsktekniska artiklar. Sådana substanser kan i kontakt med preparatet helt eller delvis förhindra tvärbindningsreaktionen. Det kan i många fall vara lämpligt att utforma preparatskiktet 3 så att dess vidhäftning mot skiktet 6 hos förbandet är större än mot hud, varvid skiktet 3 följer med när förbandet 4 borttages.

- 10 Det är naturligtvis även möjligt att först applicera preparatet på den medicintekniska artikeln och sedan placera artikeln med applicerat preparatskikt på avsett position på huden.

- 15 Preparatet kan förutom att utgöra skyddsskikt också fungera som ett hudvänligt lim för att limma medicintekniska artiklar mot huden. I figur 3 visas schematiskt hur ett skikt 3' av ett preparat enligt uppfinningen är fäst till huden 8 runt en tarmöppning 9. Vidare är en stomipåse 10 fäst till huden utanför skiktet 3' med ett limskikt 11 fäst till en cirkulär bärplatta 12. I figur 4 visas en variant, som skiljer sig från den i figur 3 visade utföringsformen endast genom att limskiktet 11' i hos stomipåsen 10' inte sträcker sig inom området för skyddsskiktet 3'. Motsvarande komponenter har i de bägge utföringsformerna fått samma hänvisningsbeteckningar med tillägg av ett primtecken för komponenterna i figur 4.

25 Ett lämpligt sätt att tillhandahålla preparatet är i en tvåkammars kolvspruta som är försedd med ett blandningsmunstycke. De båda reaktiva silikonprepolymererna kan härigenom hållas separerade och oreagerade ända tills man trycker ut komponenterna genom munstycket. Detta två-komponents additionshärdande system kan även tillhandahållas färdigblandat. I detta fall får man tillsätta tillräcklig mängd inhibitor av typ som beskrivs längre ner. Denna färdiga blandning får en begränsad använd-

- ningstid innan den spontant tvärbinder och måste förvaras kallt för att fördröja härdning i förtid.

5 Det beskrivna preparatet, som skiktet 3 är uppbyggt av, kan användas på hud där salvor och krämer normalt används som skydd och behandling, t.ex. hud kring sår (periwound skin), ömtålig hud (ej periwound), skadad hud / hudsjukdomar (eksem, psoriasis, etc), hud som är utsatt för yttre störningar (mekaniska, kemiska, vatten, mikroorganismer).

10 Det ovan beskrivna preparatskiktet 3 är en hudskyddande produkt som kan försees med de flesta av de positiva egenskaper som salvor/pastor och s.k. "barrier creams" har, men som samtidigt saknar viktiga nackdelar hos dessa. Preparatet kan användas i alla situationer där man normalt använder salvor, krämer och pastor, men det har även en vidare användning inom andra områden pga de nya egenskaper utöver
15 salv/pasta-egenskaperna som preparatet har, framför allt den goda vidhäftningen kombinerat med en hög kohesion. Preparatet har även stora fördelar mot ovan nämnda flyktiga barriär-produkter.

20 - Det vid applicering salvliknande preparatet fäster väl mot huden genom sin klibbighet och skyddar den mot sårvätska och andra vätskor. Preparatets hydrofobitet bidrar till att hålla vatten och vattenbaserade vätskor borta från hudytan. En i det närmaste fullständig kontakt skapas mellan hud och preparatet genom att preparatet får flyta ner i huden innan den stelnar. Efter att preparatet stelnat och bildat en elastomer med avsevärt högre kohesion än vid appliceringen, sker även en mekanisk bindning till hud, eftersom preparatet bildar ett exakt avtryck av huden ("nyckel i nyckelhål"). Det uppstår inga kanaler i mellanrummet där vätskor skulle kunna rinna in och skada huden. Fixeringen är hudvänlig och klarar kroppsrörelser eftersom preparatet även efter tvärbindningen är mjukt och följsamt. Vidhäftningen blir tillräckligt hög för
25
30 en säker fixering utan att hudceller strippas när preparatet avlägsnas. Vid-

häftningens styrka mot hud kan styras genom val av silikonkomposition, tvärbindningsgrad eller genom tillsatser av t.ex. salvbaser, silikonolja, ZnO.

Det silikonbaserade vid applicering salvliknande preparatet fäster efter tvärbindning till många typer av sårförband (t.ex. flertalet skum- eller fiberbaserade förband) om dessa läggs ovanpå preparatet medan preparatet fortfarande har en salv- eller pastakonsistens. Vid preparatets tvärbindning binds det till dessa ovanpåliggande förband genom mekanisk och adhesiv bindning. Den mekaniska bindningen uppstår genom att delar av förbandet (t.ex. fibrer, trådar eller cellväggar i skummet) omsluts av silikonmaterialet. Vid avlägsnande av förbanden följer det stelade preparatet med. Detta underlättar hanteringen och förkortar såromläggningstiden. Speciellt värdefullt är det att den även fäster mot den silikonbelagda ytan på förband av typen Mepitel, Mepilex och Mepilex Border (Mölnlycke Health Care, Göteborg, Sverige). Det förekommer inga kända lim eller häftor på marknaden som fäster lika bra mot den mjuka silikonytan på nämnda produkters undersida. Preparatet skall beredas så att vidhäftningen mot hud blir lägre än vidhäftningen mot förbandet i de fall man önskar åstadkomma en avdragning av preparatet i samband med förbandsbyte.

Eftersom det vid applicering salvliknande preparatet fungerar som ett lim mot huden på sin undersida och mot ett förband på sin ovansida när det har stelnat, kan man åstadkomma en vätsketät barriär genom att stryka ut preparatet på området runt såret och lägga ett vätsketätt förband ovanpå, exempelvis Mepilex Border eller Mepiform (båda från Mölnlycke Health Care AB, Göteborg, Sverige). Tillsammans bildar den stelade salvan och förbandet en barriär som förhindrar att vätskor och föroreningar (t.ex. vatten, urin, feaces) kan tränga in i såret utifrån. Samtidigt förhindrar man att sårvätska kan komma ut från såret och förorena omgivningen. Sårvätskan stannar kvar i såret eller tvingas upp i förbandet ovanpå om detta är ett absorberande förband.

5 - Genom att preparatet spontant tvärbinder stannar det lättare kvar på avsedd plats. Risken att det skall smetas ut på huden utanför förbandet eller ner i såret minskar. Ej heller försvinner preparatet från huden såsom en salva som successivt kan vandra upp och absorberas i ett ovanpå liggande förband, där den även kan blockera den avsedda absorptionen av sårvätska.

10 - Om preparatet används i kombination med ett förband som inte drar med preparatet vid förbandets avlägsnande, kan man istället avlägsna det med en pincett, då preparatet hänger ihop och därför kan dras loss i ett stycke (eller fåtal stycken). Det är ju även möjligt att åstadkomma en greppflik eller liknande vid appliceringen av preparatet, t.ex. genom att anbringa en bit releasepapper eller liknande material, till vilket preparatet inte fäster, på en del av det område av huden, på vilket preparatet appliceras. Releasepappret kan sedan tas bort efter härdningen och kvarlämnar då en del preparatet som inte är

15 fäst till huden. Företrädesvis appliceras i så fall denna del av preparatet utskjutande i sidled från resten av det applicerade preparatet. Det är ju även möjligt att utforma greppfliken av ett material, som fäster till preparatet, genom att låta en greppdel av ett sådant material skjuta ut utanför preparatet

20 och endast fästa en förankringsdel av materialet till preparatet

25 - Preparatet är, fastän det häftar mot huden efter härdningsreaktionen, mycket hudvänligt, jämfört med traditionella lim. Den ger ingen alternativt mindre skada på corneocytskiktet än traditionella lim, enligt Dykes metod. Om preparatet låtes stelna till en mjuk elastomer kommer hårstrån som växer på huden under det tvärbundna silikonpreparatet inte fastna och följa med när preparatet avlägsnas.

30 - Preparatet lämpar sig även att användas istället för hydrokolloidbaserade självhäftande limplattor för att fixera stomipåsar (kolostomi, ileostomi, där

det är viktigt att hålla tätt från läckage och samtidigt skydda den ömtåliga huden.

Preparatet lämpar sig även för läckagetätning vid behandling av nekrotiska sår med fluglarver som man stänger in i såret så att de inte kan rymma, s.k. larvae-behandling. Preparatet stryks härvid ut omedelbart utanför såret där man placerat fluglarver, varefter man lägger ett finmaskigt nät som inte släpper igenom larver över sår och salvprenparat som låtes stelna. Preparatet fungerar som ett lim mot både hud och nät.

Preparatet kan även användas för att fixera andra medicinsk-tekniska artiklar på huden på ett hudvänligt sätt, t.ex slangar, mm.

Salvan/elastomeren är en utmärkt bärare för hudskyddande substanser som man vill tillföra huden, tex zinkoxid, pH-buffert, vaselin, karbamid, vitaminer

Det är viktigt att preparatet har rätt viskositet vid appliceringen innan det tvärbinds. Olika situationer kräver olika viskositet.

Olika silikonbaserade preparat och kommersiellt tillgängliga salvor, pastor och krämer ströks ut på hud på försökspersoner i olika tjocka lager och på olika ställen på kroppen. Viskositeten uppmättes hos de olika preparaten med en Carri-Med Rheometer, CSL 100 vid temperaturen 30°C och skjuvhastigheten 10 s⁻¹. Resultat för några av de testade preparaten ses i nedanstående tabell: Wacker SilGel 612 (A:B=1:1, med 50 % ZnO-tillsats), Vitt Vaseline (Apoteksbolaget Produktion och Laboratorier, Göteborg, Sverige), Inotyol (Laboratoires Urgo, Dijon, Frankrike), Silon (Smith & Nephew, Mölndal, Sverige), ACO Zinkpasta (ACO hud AB, Upplands Väsby, Sverige), Natusan Zinksalva (Johnson&Johnson Ltd, Maidenhead, SL63UG, UK) samt ESPE Imprint II Garant Monophase (3M SPE Dental Products, St. Paul, MN 55144-1000, USA).

Preparat	Viskositet (Pa*s)
Inotyol	42
Silon	20
Vitt Vaseline	18
Zinkpasta	18
Zinksalva	24
Imprint, ljusgrön komponent	74
Imprint, mörkgrön komponent	76
SilGel 612 med 50% ZnO	14

5

Viskositeten hos preparaten kunde ökas genom tillsats av fyllmedel, t.ex. ZnO eller silica. Experiment med hur olika preparat fungerar vid olika viskositeter gjordes också genom att kyla dem till olika temperaturer. I ett experiment Wacker SilGel 612 (A:B=1:1), kunde viskositeten ökas avsevärt med ZnO-inblandning (se tabell nedan). Viskositetsvärdena avlästes 1 minut efter sammanblandning av komponenterna.

10

Viskositet hos Wacker SilGel 612 med olika ZnO-tillsatser (vikts%)					
	0% ZnO	25% ZnO	35% ZnO	50 % ZnO	65% ZnO
Viskositet (Pa*s)	0,7	1,7	2,9	14	51

Vi fann att preparat med viskositet inom intervallet 5-300 Pa*s fungerar bra i olika användarsituationer. Vid ännu högre viskositet blir preparaten så trögflytande att de inte längre kan användas i denna applikation. Med högviskösa vätskor avses således i denna skrift vätskor inom ovan nämnda intervall. Ett preparat med en viskositet

15

inom den nedre delen i intervallet kan vara lättare att blanda till, t.ex. i en statisk mixer, och kan vara lättare att smeta ut. Dock är risken högre att preparatet flyter ut för mycket och inte riktigt stannar på avsedd plats innan det stelnar. Speciellt gäller detta om preparatet påverkas av kroppsrörelser, tryck eller friktion. Ju högre viskositet desto lättare kan preparatet läggas på i ett tjockare lager och det stannar säkrare kvar på plats. I gengäld kan preparat med hög viskositet vara besvärligare att blanda till och stryka ut eftersom det är relativt tjockflytande.

Bäst fungerade preparat som vid appliceringen har en viskositet inom intervallet 10 – 120 Pa*s. I de flesta fall, speciellt om man vill fixera ett förband eller andra medicintekniska artiklar mot huden med preparatet, fungerar preparat med viskositet inom intervallet 20 – 80 Pa *s allra bäst. Många hudsalvor och hudpastor som kan köpas på apotek har en viskositet inom just detta intervall vilket underlättar appliceringen på huden.

Genom tillsats av fyllmedel kunde silikoner också ges tixotropa egenskaper vilket är en fördel vid handhavandet. Speciellt effektiv är för detta ändamål var silica, på engelska "fumed silica", som exempelvis saluförs av Wacker Chemie under varumärket Wacker HDK.

En annan viktig egenskap hos preparatet är dess mjukhet efter att tvärbindningen har skett. Mjukheten mäts som penetration i enheten mm genom att låta en kon med en definierad geometri och vikt sjunka ner i provet under en bestämd tid. I ett mjukt material sjunker konen ner djupare vilket ger ett högre penetrationsvärde än i ett hårt material där konen inte sjunker ner lika djupt. Metoden finns närmare beskriven i EP 0 782 457, till vilken skrift hänvisas. Alltför hårda material kan vara otillräckligt följsamma för användaren, speciellt om materialet ligger i ett tjockare skikt. Alltför mjuka material kan vara besvärliga att avlägsna p.g.a. sin seghet och ibland lägre kohesion.

Mjukheten hos det tvärbundna materialet påverkas av en mängd parametrar, t.ex. tvärbindningsgrad och inblandning av fyllmedel. I ett experiment undersöktes hur det stelnade silikonmaterialets mjukhet påverkas av inblandning av ZnO och dess tvärbindningsgrad.

5

Vi blandade till de två komponenterna i Wacker SilGel 612 i olika blandningsförhållanden och uppmätte penetrationen:

Mix A:B	Penetration (mm)
100:80	13,2
100:90	15,8
100:100	20,4

10 Vid minskning av kvoten till 100:130 ökade penetrationen ytterligare, liksom att den ytterligare minskade vid ökning av kvoten till 100:70. Penetrationsvärdena är i viss mån batch-beroende där A:B-kvoten kan behöva modifieras för varje batch för att nå önskat penetrationsvärde.

15 För att öka hårdheten (minska penetrationsvärdet) hos detta material kan ett fyllmedel tillsättas. Vid tillsats av 50% ZnO till 100:80-blandningen uppnåddes ett penetrationsvärde på 7,3 mm. Vid ytterligare ökning av ZnO-halten till 60% uppnåddes penetrationen 5,9 mm.

20 Det visade sig att preparatet kan fungera i nämnda applikationer när det uppnår ett penetrationsvärde inom intervallet 2-15 mm efter härdning. Bäst funktion hade material med penetration i intervallet 3-10 mm.

25 Det är välkänt att man kan styra additionshärdande platinakatalyserde RTV-silikoners härdningshastighet genom att variera mängd och typ av katalysator samt mängd och typ av inhibitor. Härdningshastigheten beror naturligtvis även på bl.a.

molekylvikter, förgreningsgrad och substitueringsgrad hos polymerkomponenterna samt mängd och typ av tvärbindare. Allt detta välkänt bland fackfolk och finns väl beskrivet i litteraturen.

- 5 Till denna uppfinning lämpar sig mjuka silikoner bäst. Det valdes att göra experiment med SilGel 612 från Wacker. En komposition, som gav ett penetrationsvärde kring 5 mm vid en 50% ZnO-tillsats, valdes. Denna blandning hade en härdningstid kring 4 timmar vid 30°C. I en del applikationer önskar man en kortare härdningstid. Då kan man öka mängden katalysator. När en ökad mängd av tillverkarens original-
- 10 katalysator tillsattes, kunde härdningstiden kortas. När istället ett likadant silikonsystem, men som saknar inhibitor i systemet, användes reducerades härdningstiden till mindre än 30 min. Härdningstiden bestämdes genom penetrationsmätning, varvid det ansågs att härdning hade uppnåtts när penetrationsvärdet var <2 mm högre än det slutliga värdet. Experimentet visar att det är enkelt att styra härdningstiden till
- 15 önskad nivå genom att modifiera katalysator- och inhibitormängd.

Genom att låta silikonmaterialet härda när det ligger på plats på huden, kan man åstadkomma en avsevärt läckagesäkrare vidhäftning mot hud än om man hade låtit samma material först härdas på ytan av ett förband och därefter applicerat det på

20 huden. Följande experiment ger stöd för detta:

100 mm långa och 25 mm breda remsor av ett stumt textilmaterial, ytvikt ca 30 g/m², belades med ett ca 2 mm tjockt lager av Wacker SilGel 612 med 50vikt-% ZnO. Två olika A:B förhållanden valdes till ,100:80 och 100:90 Textilmaterialet

25 impregnerades helt igenom, och täcktes helt av silikonmaterialet på båda sidor. Hälften av proverna fick ligga och härda på en teflonbelagd värmeplatta vid 30°C. Den andra hälften placerades på huden på en försöksperson och läts härda. När proverna på värmeplattan hade härdat placerades även dessa prover på försökspersonens hud, intill de andra proverna. Därefter avlägsnades proverna med en avdragningsvinkel av 135° med en hastighet av 25 mm/s, varvid avdragningskraften samti-

30

PRV 00 00 11

digt avlästes. Även denna metod finns beskriven i EP 0 782 457, till vilken hänvisas.

5

	Avdragningskraft från hud efter härdning in-situ (N/25mm)	Avdragningskraft från hud efter härdning på värmeplatta (N/25mm)
Wacker SilGel 612, 100:80	0,3	0,1
Wacker SilGel 612, 100:90	2,9	0,8

Mätresultaten visar att preparatet får en avsevärd högre vidhäftning mot hud när det appliceras ohärdat på huden jämfört med om det härdas innan applicering. De bäst fungerande preparaten har minst den dubbla vidhäftningskraften mot hud när de härdas in-situ.

10

En viktig egenskap hos preparatet är att det har en god vidhäftning och en bra vätsketätning mot hud efter härdning, dock utan att det får orsaka hudskador när det dras av. Ett experiment som illustrerar denna egenskap redovisas nedan. Metoden som har använts är en modifikation av en metod som har publicerats i Journal of Wound Care, vol. 10, no 2, 2001; Effects of Adhesive Dressings on the Stratum Corneum of the Skin, P.J. Dykes, R. Heggie, S.A. Hill.

15

Underarmarnas insida på en försöksperson tvättades noga genom gnuggning med tvål och vatten och torkades torr. Hudens färg mättes på de positioner där prover senare skulle appliceras (F_1). Vid färgmätningen användes ett färgmättnings-instrument Minolta Chroma Meter. Instrumentet ställdes in på färgskalan a^*b^*L , varvid b^*

20

värdet representerar grön-röd axeln i färgskalan. Ju grönare den undersökta ytan är desto lägre b-värde. Ju mindre grönt, dvs ju mer rött, desto högre blir b-värdet.

En bomullstuss doppades i koncentrerad grön livsmedelsfärg. Tillverkare: Ekströms, Sverige. Innehåll: Vatten, Glycerol, färgämne E104 och E131, etanol.

Bomullstussen ströks 20 gånger mot underarmens insida så att ett ca 3*20 cm stort område i armens längsriktning färgades grön. Efter att färgen läts torka ordentligt sköljdes armen under rinnande vatten i ca 1 minut samtidigt som den färgade huden gnuggades med den andra handens insida jämnt över hela ytan för att ta bort överskottet av färg. Hudfärgen mättes igen på samma positioner som före grönfärgningen (F_2).

Provremсор av storleken 25*100 mm applicerades så att de täckte de positioner där färgmätningarna hade gjorts. Proverna applicerades tvärs på underarmens insida.

Följande prover användes:

- a. stumt men mjukt nylontextilmaterial (ca 30 g/m²) inneslutet i ett ca 2 mm tjockt lager av Wacker SilGel 612 med 50vikt-% ZnO. A:B =100:80.
- b. som prov a, men med ett A:B = 100:90.
- c. Tielle, förband för öppna sår (Johnson&Johnson, USA). Den självhäftande kanten användes i försöket.
- d. Mefix, självhäftande akrylatlimbelagd väv för fixering av förband mm på hud (Mölnlycke Health Care AB, Sverige)
- e. Duoderm, självhäftande hydrokolloidförband för behandling av öppna sår (Convatec, USA)
- f. Micropore, hudvänlig fixeringstejp (Johnson&Johnson, USA).
- g. Symphony SimCare stomiförband (Förbandsmaterial FMAB, Partille, Sverige). Den självhäftande ytan som används för fixering av stomiförbandet kring tarmöppningen användes.

- 5 Efter att proverna a-d hade stelnat ordentligt avlägsnades samtliga prover samtidigt som avdragningskraften mättes upp enligt tidigare nämnd metod. Proverna placerades på vitt underlag med den sidan som suttit fast på huden vänd uppåt. Färgmätning gjordes på två ställen på proverna, dels på den del som hade legat på ofärgad hud (F_3), dels på den del som hade legat på färgad hud (F_4).

För varje prov räknades ett hudskade-index fram som är ett mått på hur mycket av överhudens ytlager som följer med när förbandet dras av. Ju mindre överhuden skadas, desto lägre H_x . Hudskade-index (H_x) räknades fram med formeln:

$$H_x = (F_4 - F_3) / (F_2 - F_1)$$

Resultat:

Förband alt. preparat	Avdragningskraft (N/25 mm)	Hudskadeindex H_x
Wacker SilGel 100:80 +50% ZnO (a)	0,3	0,09
Wacker SilGel 100:90 +50% ZnO (b)	2,9	0,01
Tielle (c)	0,4	0,52
Mefix (d)	0,7	0,77
Duoderm ET (e)	3,4	1,00
Micropore (f)	0,1	0,38
Symphony (g)	0,2	0,87

Resultaten visar att trots en högre vidhäftningskraft från de in-situ härdande silikoner, så fås inte ökad avdragning av celler från överhuden.

För bäst noggrannhet vid färgmätningen användes försökspersoner med liten hudpigmentering.

Experimentet kan även göras med metylenblått som i den ovan nämnda publicerade metoden (Dykes/Heggie/Hill). Då använder man istället den blå-gula axeln i a*b*L färgskalan. Resultaten blir analoga.

5

Ett experiment gjordes med att applicera prov a och b från experimentet ovan på behårad hud innan silikonet hade härdat. Efter härdning kunde konstateras att enbart enstaka hårstrån följde med när proverna drogs av från huden. Det var en avsevärd skillnad mot prover av typen Mefix, Duoderm och Tielle som vid avlägsnandet ofta drar med en stor andel av hårstråna under förbandet.

10



Patentkrav

1. Preparat för applicering på hud (Stratum Corneum), **kännetecknat** av att det innefattar en silikonkomposition, som är högviskös vid applicering och som efter applicering genom tvärbinding härdar till en mjuk och hudvänlig elastomer, som häftar mot huden.
2. Preparat enligt krav 1, **kännetecknat** av att det vid applicering har en viskositet av 5-300 Pa*s , företrädesvis 10-120 Pa*s, mer företrädesvis 20-80 Pa*s, och efter härdning har en penetration (mjukhet) av 2-15 mm, företrädesvis 3- 10 mm..
3. Preparat enligt krav 1 eller 2, **kännetecknat** av att det efter härdning på huden har en vidhäftning mot hud av 0,3-3.0 N/25 mm.
4. Preparat enligt krav 1,2 eller 3, **kännetecknat** av att härdningstiden efter applicering är 0,5 min-24 tim, företrädesvis 1 min-1 tim, mer företrädesvis 1-5 min.
5. Preparat enligt krav 1,2,3 eller 4, **kännetecknat** av att preparatet är hydrofobt.
6. Preparat enligt något av kraven 1-5, **kännetecknat** av att silikonkompositionen består av ett additionshärdande RTV silikonsystem.
7. Preparat enligt krav 6, **kännetecknat** av att den tvärbindbara substansen i silikonsystemet utgöres av polydimetylsiloxan med en del av sina metylgrupper substituerade med vinylgrupper, den tvärbindningsbildande substansen utgöres av dimetylsiloxan med en del av sina metylgrupper substituerade med väte, och en platinabaserad katalysator.

8. Preparat enligt krav 6 eller 7, **kännetecknat** av att en eller flera hudvårdande substanser är tillsatta silikonkompositionen.
- 5 9. Metod att anbringa ett skyddsskikt på hud (Stratum Corneum), **kännetecknad** av att ett preparat innehållande en silikonkomposition, som är högviskös vid applicering och som efter applicering genom tvärbinding hårdar till en mjuk och hudvänlig elastomer, som är vidhäftande mot hud, appliceras på huden, varefter preparatet får hårdas till en mjuk, hudvänlig elastomer, som häftar mot huden.
- 10 10. Metod enligt krav 9, **kännetecknad** av att preparatet appliceras till med en skiktjocklek av 0,1-5 mm.
- 15 11. Metod enligt krav 9 eller 10, **kännetecknad** av att en medicinteknisk artikel, såsom en stomipåse, en slang, delar av ett sårförband eller ett bandage, anbringas på ovansidan av preparatet, dvs den sida som är vänd från huden, innan preparatet härdat, varvid artikeln efter preparatets härdning är fäst därtill.
- 20 12. Metod enligt krav 11, **kännetecknad** av att preparatet anbringas på den medicintekniska artikeln innan det appliceras på huden samtidigt med artikeln.
13. Metod enligt krav 11 eller 12, **kännetecknad** av att preparatet utformas så att dess vidhäftning mot den medicintekniska artikeln är större än preparatets vidhäftning mot hud efter härdning.
- 25 14. Metod enligt något av kraven 9-13, **kännetecknad** av att preparatet appliceras runt ett sår omedelbart utanför sårkanten med en bredd av 2-100 mm.
15. Metod enligt krav 14, **kännetecknad** av att ett eller flera sårförband appliceras så att förbandet eller förbanden täcker såret samt det område, på vilket preparatet

applicerats, varvid förbandet eller förbanden appliceras innan preparatet har härdat.

16. Metod enligt krav 15, kännetecknad av att sårförbandet eller sårförbanden utgöres av vätsketäta förband.

5

Sammandrag

Föreliggande uppfinning avser ett preparat för applicering på hud (Stratum Corneum). Enligt uppfinningen innefattar preparatet en silikonkomposition, som är högviskös vid applicering och som efter applicering genom tvärbinding härdar till en mjuk och hudvänlig elastomer, som häftar mot huden.

Uppfinningen avser även en metod för att applicera preparatet.

10

Figur 1 önskas publicerad.

PRV 0308-13

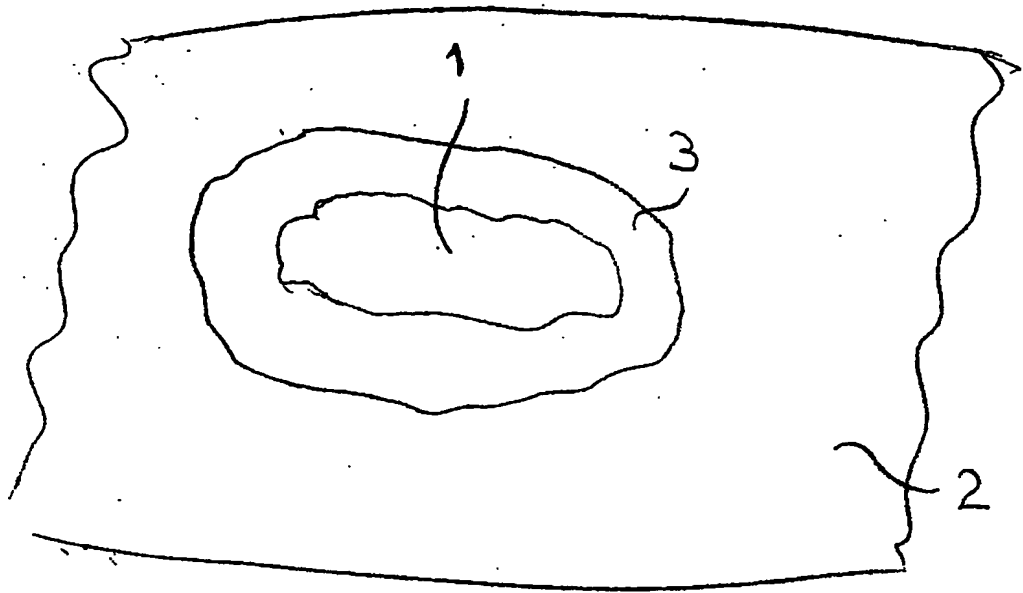


FIG. 1

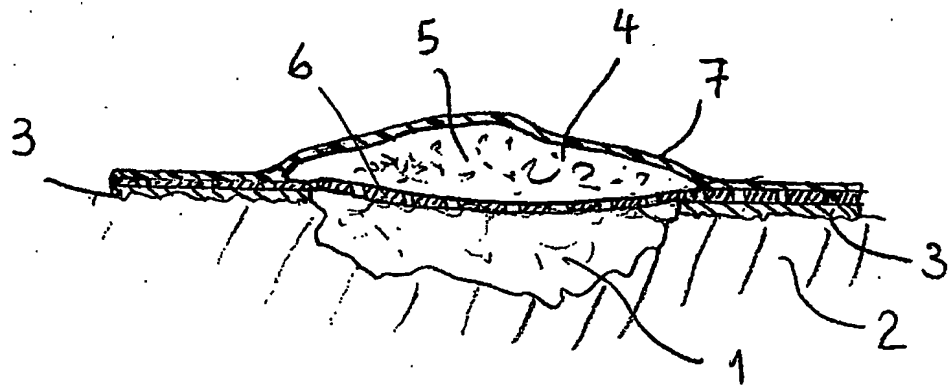


FIG. 2

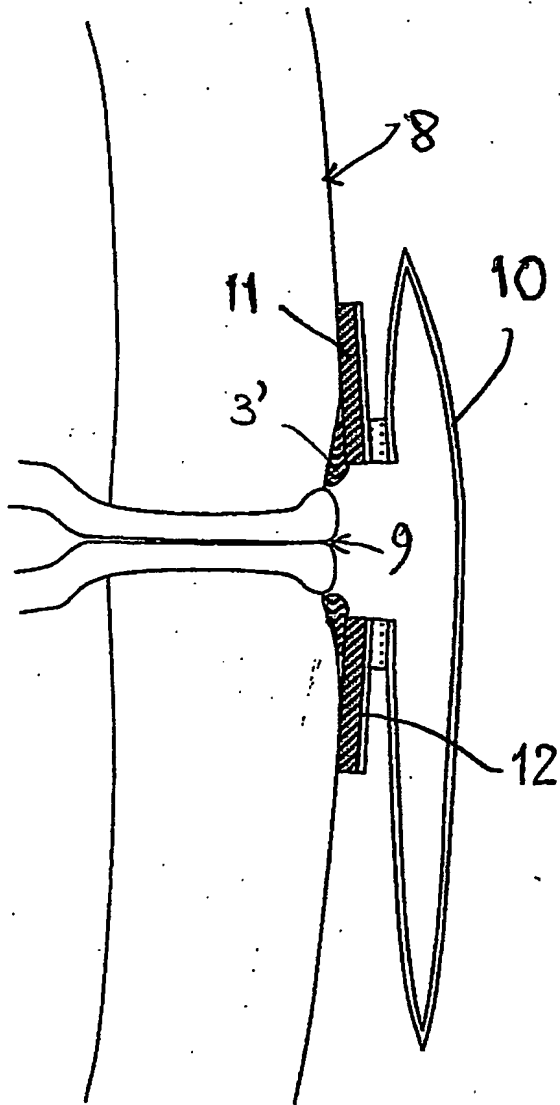


FIG. 3

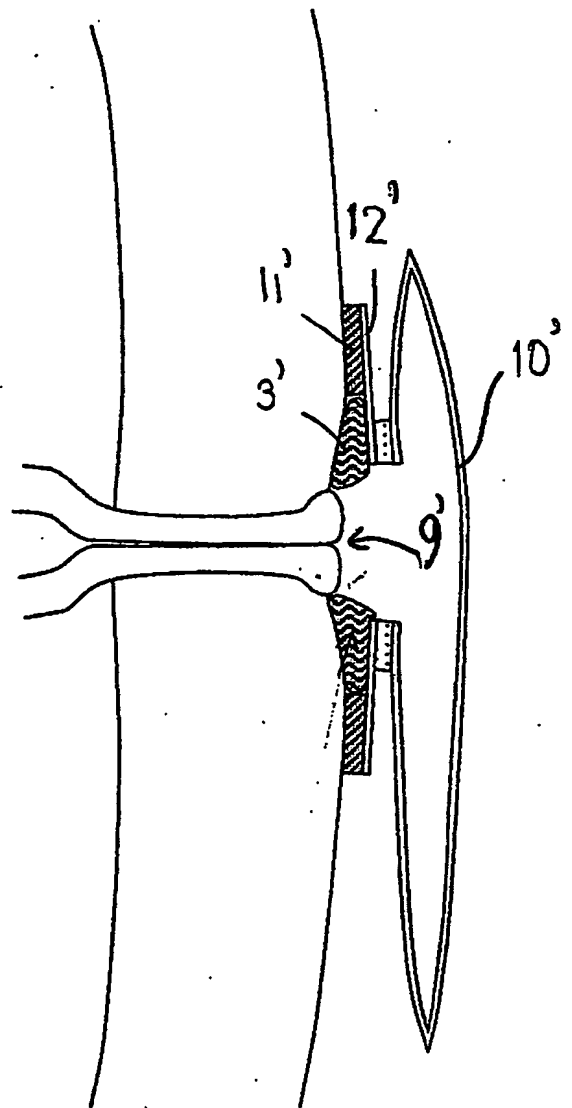


FIG. 4